

論文の内容要旨および審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 154 号 氏名 飯塚 崇

論文審査担当者 主査 吉崎智一
副査 大黒多希子
副査 大井章史

学位請求論文

題名 APOBEC3G is increasingly expressed on the human uterine cervical intraepithelial neoplasia along with disease progression.

掲載雑誌名 American Journal of Reproductive Immunology 第 78 巻第 4 号 e12703 平成 29 年 10 月掲載

【目的】

シチジン脱アミノ化酵素である APOBEC ファミリーは、抗体遺伝子のクラススイッチと体細胞超変異 (Somatic hypermutation) を引き起こす。近年、APOBEC3(A3)とヒトパピローマウイルス(HPV)との関連性が報告がされており、A3 の抗ウイルス作用とともに、HPV の遺伝子組み換えや Integration に関与するという仮説が提唱されている。A3 の中でも APOBEC3G(A3G)はリンパ組織などの種々の臓器に発現しているが、HIV や HBV などのウイルスに対する自然免疫機構としての抗ウイルス活性や、ウイルス感染に関連した癌化に関与している。我々は子宮頸部異形成 (CIN) における A3G の発現に注目し、A3G の発現による CIN の進行促進および A3G 発現と HPV 感染との関連性を明らかにする目的で研究を行った。

【方法】

2013.4.1~2015.3.31 に円錐切除術を施行し子宮頸部異形成もしくは頸癌と診断され、インフォームド・コンセントにより検体採取の同意が事前に得られていた 34 症例 (CIN1 11 症例、CIN2 9 症例、CIN3 12 症例、微小浸潤癌 2 症例) を対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋組織切片より、A3G と p16 の発現を免疫組織学的に検討し、病理診断結果と比較検討する後方視的研究を行った。また 10 症例 (CIN1 2 症例、CIN2 2 症例、CIN3 4 症例、微小浸潤癌 1 症例、腺癌 1 症例) についてはホルマリン固定パラフィン包埋組織切片より RNA を抽出し RT-PCR により A3G 発現の検討を行った。

【結果】

正常子宮頸部上皮組織では免疫組織学的に A3G の発現は認めなかったが、CIN および扁平上皮癌組織では発現が認められた。CIN1 において A3G は上皮基底層の異型細胞に発現しているが、CIN3 では上皮全層の異型細胞に発現を認めた。また CIN が進行するに従って A3G の発現強度も上昇していた。ホルマリン固定パラフィン組織より total RNA を抽出し RT-PCR を実施したところ、免疫染色で A3G が高発現している組織では A3G の発現が確認でき、A3G 免疫染色の妥当性が確認された。

次に HPV 感染との関連を検討するために p16 の発現とを比較した。CIN において A3G を発現している異型細胞では p16 の発現が認められた。しかしコイロサイトーシスを起こしている細胞では、p16 は発現していたが A3G の発現は認めなかった。A3G と p16 の発現細胞の範囲とを比較すると、p16 の発現範囲は A3G の発現範囲よりも広範囲であり、その傾向は CIN のどの段階でも同様だった。

異型細胞とは別に A3G 陽性の CD3 陽性 T 細胞が CIN1-2 に比べ CIN3 において有意に多く認められた。

【結論】

A3G は CIN および子宮頸癌組織に発現しており、CIN の進行によって発現が増強していることから A3G が CIN の進行に関わっている可能性が示唆された。また A3G と p16 の発現パターンの比較より、HPV 感染による p16 の発現後に A3G が発現していると考えられ、A3G 発現は HPV の持続感染と関係している、すなわち CIN において A3G 発現は HPV の持続感染により誘導され、HPV により生じる CIN の発症と進行、癌化に関与している可能性が考えられた。また CIN において A3G は異型細胞のみならず T 細胞にも発現していたが、A3G 陽性 T 細胞により CIN 組織において A3G が発現誘導されていることを明らかにした学位授与に値する労作である。